

**Vorab per FAX**

Schertz Bergmann  
Rechtsanwälte  
Kurfürstendamm 53  
10707 Berlin



**Ringversuchsleiter**  
Prof. Dr. K. Kleesiek  
Prof. Dr. Dr. K. P. Kohse  
Prof. Dr. M. Neumaier  
**Geschäftsstelle**  
Dr. W.-J. Geilenkeuser  
Dr. R. Kruse

Unser Zeichen rk/wö

Bonn, 21. Juli 09

Sehr geehrter Herr Bergmann,

wie vereinbart, sende ich Ihnen im Folgenden eine kurze Darstellung unseres Instituts und dessen Aufgaben, sowie eine detaillierte Darlegung und Interpretation der Ergebnisse einer externen Qualitätskontrolle für die Retikulozytenzählung. Diese Ergebnisse, die keine personenbezogenen Daten mehr enthalten, können in dem genannten Berufungsverfahren verwendet werden.

Nach deutschem Gesetz sind Laboratorien, die laboratoriumsmedizinische Untersuchungen durchführen, verpflichtet, eine interne und externe Qualitätssicherung entsprechend der Richtlinie der Bundesärztekammer durchzuführen. Mit der Durchführung der externen Qualitätskontrolle sind in Deutschland das Referenzinstitut für Bioanalytik (RfB) der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL) in Bonn und Instand in Düsseldorf beauftragt. Das RfB ist akkreditiert nach ISO 17020 (Nachweis der Kompetenz als Inspektionsstelle) und führt seit mehr als 30 Jahren sogenannte Ringversuche zur externen Qualitätskontrolle für ca. 4000 Laboratorien auf dem gesamten Gebiet der Klinischen Chemie durch.

Spezielle Ringversuche für die Retikulozytenzählung werden von uns viermal pro Jahr durchgeführt. Dabei versenden wir jeweils an ca. 300 Laboratorien zu festgelegten Terminen Abfüllungen von gleichen, stabilisierten Kontrollproben. Die in den Kliniken, Krankenhäusern oder anderen Laboratorien daraus ermittelten Ergebnisse werden von uns gesammelt, statistisch ausgewertet und bewertet. Für eine erfolgreiche Teilnahme erhält das Labor ein Zertifikat.

Im Folgenden werde ich Ihnen die Ergebnisse des letzten Ringversuchs für die Retikulozytenzählung vom April 2009 vorstellen und erläutern. Bei diesem Ringversuch erhielten 260 Teilnehmer gleiches Probenmaterial (jeweils 2 Proben A und B unterschiedlicher Konzentration) zur Untersuchung zugesandt. 255 Laboratorien sandten Ergebnisse für die Retikulozytenzählung mit der Einheit % Retikulozyten ein. Die Proben wurden von den Laboratorien mit der laboreigenen Methode / Gerät unter Routinebedingungen untersucht. Die Ergebnisse aller Untersuchungen sind in Abb. 1 dargestellt. Hier sind sowohl Messungen mit automatisierten Geräten als auch Zählungen mit dem Mikroskop gezeigt. Jeder Punkt in diesem Diagramm (Youdendiagramm) stellt das Ergebnis aus Probe A und aus Probe B

dar. Beispielhaft sind die Ergebnisse, die aus den Proben A und B ermittelt wurden, eines Teilnehmers durch Linien dargestellt.

Die große Streuung der Ergebnisse wird durch die Verwendung von Geräten *verschiedener* Hersteller und Methoden verursacht. Speziell bei Kontrollmaterial können die Unterschiede zwischen den Wertelagen unterschiedlicher Geräte größer sein, als bei Patientenblut, da es sich hier um ein stabilisiertes Produkt handelt. Die Bewertung der Ergebnisse im Ringversuch erfolgt deshalb gerätespezifisch.

Für eine weitere Interpretation wurde hier die Gruppe der Anwender des Geräts Advia 120 (Bayer) ausgewählt, da die von Ihnen diskutierten Messungen Ihrer Aussage entsprechend mit diesem Gerätetyp vorgenommen wurden. In dem Ringversuch RE 2/09 bestimmten 25 Teilnehmer die Retikulozytenzahl mit dem Advia 120. Die Verteilung der Messwerte ist in Abb. 2 wiedergegeben. In der folgenden Tabelle sind die Einzelwerte der Laboratorien (aufsteigend sortiert) aufgeführt:

<b>Probe A</b>	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.
	3,2	4,12	4,5	4,5	4,5	5,4	5,4	5,6	5,72	5,8	5,8	5,85	6,04
	14.	15.	16.	17.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.	
	6,1	6,1	6,17	6,3	6,3	6,38	6,45	6,7	6,9	7,3	7,37	7,6	

<b>Probe B</b>	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.
	0,62	0,82	1	1	1	1,09	1,13	1,2	1,2	1,2	1,23	1,3	1,33
	14.	15.	16.	17.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.	
	1,33	1,4	1,4	1,4	1,4	1,44	1,5	1,5	1,5	1,6	1,6	1,7	

Aus diesen Daten können folgende statistische Parameter ermittelt werden:

**Probe A:**

Mittelwert: 5,84 (%) Retikulozyten  
Median: 6,04 (%) Retikulozyten  
Standardabweichung: 1,05 (%) Retikulozyten  
VK: 18 %

**Probe B:**

Mittelwert: 1,28 (%) Retikulozyten  
Median: 1,33 (%) Retikulozyten  
Standardabweichung: 0,26 (%) Retikulozyten  
VK: 20,3 %

Im Ringversuch erfolgte die Bewertung auf der Basis des Medians (mittlerer Wert) der Ergebnisse der Teilnehmer. Eine Abweichung von  $\pm 35$  % von diesem Wert wurde als richtig akzeptiert. Danach haben 23 Laboratorien dieser Gruppe ein Zertifikat erhalten.

Zur Interpretation der statistischen Daten:

Analytische Messungen sind immer mit Fehlern behaftet. Grobe und systematische Fehler können durch eine Qualitätskontrolle beseitigt werden, zufällige Fehler sind dagegen unvermeidbar. Die Grö-

ße des Fehlers wird bei der **internen** Qualitätskontrolle jedoch durch die aus den Einzelwerten berechneten Standardabweichungen (STD) und Variationskoeffizienten abgeschätzt. Innerhalb eines Labors bei gleichem Gerät und gleichem Personal können dann gut reproduzierbare Ergebnisse erzielt werden. Dass trotz einwandfreier interner Qualitätskontrolle bei der Messung der gleichen Probe mit gleichen Geräten in verschiedenen Laboratorien unterschiedliche Werte ermittelt werden, zeigt die externe Qualitätskontrolle. Die Ursachen für diese Differenzen können sehr unterschiedlich sein: unterschiedliche Kalibrierungen, Reagenzienwechsel, Personal, etc.

Nehmen wir die genannten Variationskoeffizienten als Beispiel, so ergeben sich unter der Annahme einer Normalverteilung folgende 95 % Konfidenzintervalle (Vertrauensbereiche):

Probe A	(Mittelwert 5,84 %):	3,74 % - 7,94 %
Probe B	(Mittelwert 1,28 %):	0,76 % - 1,8 %

Für eine Probe mit 2 % Retikulozyten würde dies einen errechneten Bereich von 1,2 % - 2,8 % ergeben. Dies bedeutet aber auch, dass selbst bei korrekter Messung **durchschnittlich** 5 von 100 Messwerten ausserhalb dieses Bereichs liegen werden.

Da zudem eine Normalverteilung solcher Messwerte häufig nicht vorliegt, wird die Wahrscheinlichkeit, dass ein Wert ausserhalb dieses Bereichs liegt, in der Regel noch größer.

Sollten zudem andere Geräte und Methoden für die Bestimmung verwendet werden, wird sich der Bereich ebenfalls vergrößern.

Die durch Ringversuche belegte geringe Präzision der Bestimmung der Retikulozytenzahl bei Messungen in verschiedenen Laboratorien zeigt, dass besonders die Beurteilung eines grenzwertigen Retikulozytenwertes auf der Basis der Messungen eines Labors unserer Meinung nach mit großer Unsicherheit behaftet ist.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Rolf Kruse  
Dipl.-Chem. Dr. rer. nat.

Dr. Wolf J. Geilenkeuser  
Dipl.-Inform. Dr. med.